

悪性腫瘍の最先端(1)がんゲノム医療

著者名	山本 俊至
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	88
号	1
ページ	1-5
発行年	2018-02-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031986

doi: 10.24488/jtwmu.88.1_1(https://doi.org/10.24488/jtwmu.88.1_1)

悪性腫瘍の最先端

(1) がんゲノム医療

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

ヤマモト トシユキ
山本 俊至

(受理 平成 30 年 1 月 11 日)

Malignant Tumor

(1) Precision Cancer Medicine

Toshiyuki YAMAMOTO

Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

Precision cancer medicine is a medical practice that optimizes therapy, predicts prognosis, and prevents the onset of diseases through the use of genomic information from cancer tissues. Recent progress in comprehensive genetic analyses using next generation sequencing and various molecular targeted drugs for cancers with specific mutations have enabled us to use precision cancer medicine. When comprehensive genetic analyses are performed on cancer cells, many genetic mutations will be revealed. Among them, driver mutations in known therapeutic targets should be identified. For this purpose, the knowledge of bioinformatics is necessary. Furthermore, bioinformatics provides unintentional, secondary findings in about one in 10 people. Therefore, pre- and post-genetic counselling would be required. In conclusion, the use of precision cancer medicine should involve a team, so that it is implemented with correct understanding of the benefits obtained and the disadvantages that may occur due to comprehensive genome analyses.

Key Words: personalized medicine, tailored medicine, companion diagnosis, clinical sequence, somatic mutation

はじめに

近年、がん細胞における遺伝子変異の解析が盛んに行われてきたが、この 10 年来のゲノム解析機器の進歩により、網羅的な解析を可能とした次世代シーケンサーが普及したため、がんの発生増殖メカニズムの解明研究もさらに加速している。その結果、細胞のがん化は多くの場合、生まれつき持っている生殖細胞系列の遺伝子変異だけではなく、体細胞に生じた遺伝子変異の蓄積の結果引き起こされるということは今や常識となっている¹⁾²⁾。2018 年現在、行政主導によるゲノム情報を利用したがんゲノム医療が

強力に推進されつつある状況である。この背景には、米国オバマ大統領が提唱した Precision Medicine Initiative がある。この言葉は 2015 年の一般教書演説の中で初めて取り上げられた。日本語に直訳すると単に精密医療となるが、ゲノム情報などを利用した個別化医療という意味が込められており、従来のオーダーメイド医療と言われてきた概念とほぼ同じである。日本政府は米国に遅れを取らないよう、直ちに対策し始めたわけであるが、個別化医療に応用できるメニューが急速に揃ってきたという背景も見逃せない。

✉: 山本俊至 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

E-mail: yamamoto.toshiyuki@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.88.1_1

Copyright © 2018 Society of Tokyo Women's Medical University

本稿では、がんゲノム医療の意義と実施にあたって留意すべき点について概説する。

1. 分子標的薬とコンパニオン診断

がん細胞の遺伝子解析は、がん発生のメカニズム解明を目的とした研究によって行われてきたが、それによって様々ながんによって障害されている細胞内シグナル伝達系が次第に明らかにされてきた。それらは治療研究の対象とされ、そのうちのいくつかは実際に治療法開発という成果に繋がってきた。

たとえば、セツキシマブは epidermal growth factor receptor (EGFR) に対するモノクローナル抗体薬であり、EGFR 過剰発現腫瘍への効果が期待された。ただし、EGFR 過剰発現腫瘍であっても、EGFR シグナル系の下流の KRAS 遺伝子に変異があると、実際には効果がみられないことが明らかになった³⁾。2015 年には KRAS 遺伝子検査が保険適応となり、セツキシマブ添付文書には EGFR 陽性の腫瘍であって、RAS (KRAS および NRAS) 遺伝子変異の有無を考慮した上で使用するよう記載されている。このように、遺伝子発現パターンに特徴のあるがんを対象とし、そのシグナル系をターゲットとして用いられる薬剤のことを分子標的薬と呼ぶ。そして、その適応を確認するための診断をコンパニオン診断と称している。

一方、ゲフィチニブ (イレッサ) はがん細胞の増殖を促進するチロシンキナーゼという酵素の働きを阻害して治療する分子標的薬である。当初手術不能または再発非小細胞肺癌を対象に使用されたが、EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対して特に効果が高いことが明らかになり、現在ではコンパニオン診断として EGFR 遺伝子診断が必要とされている⁴⁾。

このように、遺伝子変異とその変異を示すがんに対する治療薬というように、1 対 1 対応の個別化治療に応用できる治療法が整ってきたのが現状である。

2. クリニカル・シーケンス

さて、がんは体細胞遺伝子変異が集積して発症する。がん遺伝子やがん抑制遺伝子に様々な変異が生じ、遺伝子修復機構が破綻し、細胞の形質転換を生じ、がん化していく。上述の分子標的薬は、これらの遺伝子変異のため、がん細胞増殖の直接的な原因となる分子を標的とする。非小細胞肺癌のように、がんの種類によっては標的となる遺伝子の変異が認められる割合が必ずしも高くない。そのために遺伝子診断が求められているのであるが、分子標的薬の

種類の増加とともに、ターゲットとなる遺伝子の数も増え続けており、今後もさらに増えることが予想される。したがって、コンパニオン診断として 1 つ 1 つの遺伝子を調べる方法では、有効な分子標的薬を見逃してしまう可能性もあり、非効率的である。

一方、この 10 年の間に遺伝子解析技術は猛烈な勢いで進歩してきた。従来から使用されてきた PCR 法をベースとした遺伝子変異の検出法では、遺伝子のエクソン領域を 1 つずつ解析するセッティングとなっており、一度に解析できる対象は自ずと制限されているのに対して、あらたな解析機器として登場した次世代シーケンサーを用いると、多くの対象遺伝子を一度に、しかも大量に解析することが可能となった⁵⁾。ヒトの遺伝子約 2 万個のうち、がんに関連する可能性のある数百個の遺伝子について、複数サンプルを同時に解析することができる。この方法による遺伝子解析は「クリニカル・シーケンス」と呼ばれ、本邦においても急速に普及しつつある。

3. 解析の実際

がんのクリニカル・シーケンスにおいて必要なのは、がん細胞特異的な変異である。したがって腫瘍部の組織を効率的に収集する必要がある。サンプルに正常組織が多く混入すると、がん細胞特異的な変異を見逃す原因となってしまう。そのため、腫瘍組織をホルマリン固定してパラフィン包埋 (formalin fixed paraffin embedded ; FFPE) した検体から、正常部分を可能な限り除いた後、DNA 抽出する方法が最も一般的なサンプル収集方法である。この場合注意すべきことは、ホルマリンに長期間固定されていたサンプルでは DNA の質が劣化し、人工的な変異が生じてしまうことである。したがって、2 日以上長期固定しないようにする必要がある。

もう 1 つ留意すべきことは、がん細胞には、生来持っていた変異も含まれていることから、がん細胞特異的な変異だけを抽出するためには同時に正常組織の変異解析も行っていく必要があるということである。がん細胞で認められた変異リストから、正常組織で認められた変異を除くと、がん細胞特異的な変異が残される (Fig. 1)。

ただ、がん細胞においては遺伝子修復機構が破綻しているため、非常に多くの変異が蓄積されており、そのほとんどはがんを引き起こす変異 (driver 変異) ではなく、二次的・三次的に生じてきた変異である。そのため、多くの変異の中から治療のターゲットとなり得る変異 (actionable 変異) を見出すには、

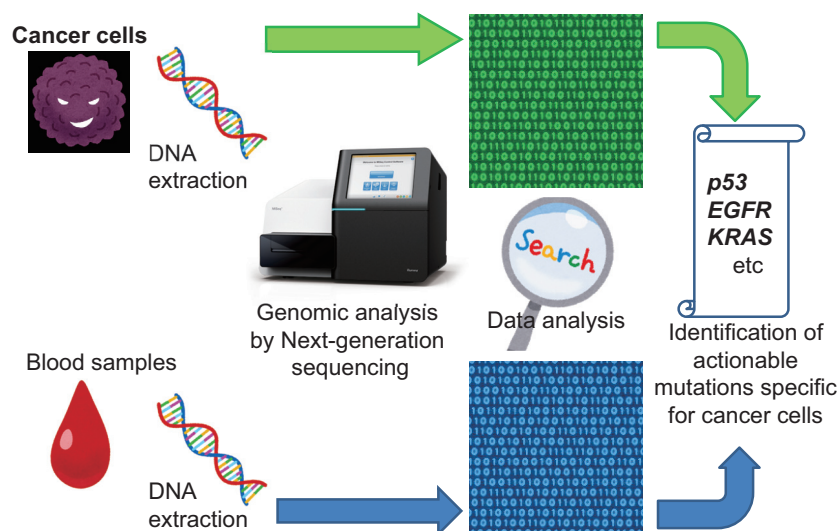


Fig. 1 Procedure for cancer clinical sequencing.

Steps for cancer clinical sequencing are presented at glance as an illustration. Samples from cancer cells and blood samples are acquired. After genetic analysis using next-generation sequencing and variants annotation, data from cancer cells and blood samples are compared. Among variants specific for cancer cells, driver mutations (such as mutations in *p53*, *EGFR*, *KRAS*) should be identified.

細胞レベルでの機能評価⁶⁾⁷⁾や遺伝情報を駆使して判断できる専門家の意見も必要とされる⁸⁾。

4. 二次的所見

上述したような網羅的な解析手法の場合、がん細胞特異的な変異を見つけようとする過程で、元々生まれつき持っていた遺伝子変異が意図せず見つかる場合がある。がん細胞特異的な変異はその患者のがん組織だけに突然生じたいわゆる体細胞変異であるが、生まれつき持っていた変異というのは、いわゆる生殖細胞変異であり、親や同胞とも遺伝的に共有している可能性がある。

たとえば *p53* 変異が、がん細胞だけではなく、正常組織からの DNA にも認められた場合、遺伝性の *p53* 欠損症の Li-Fraumeni 症候群の可能性が示唆される。Li-Fraumeni 症候群では乳がん、軟部腫瘍、脳腫瘍、副腎皮質がん、骨肉腫などを多重に生じる可能性があるだけでなく、常染色体優性遺伝形式で次世代に伝わる可能性がある。それ以外にも、*BRCA 1/2* による家族性乳がん卵巣がん症候群、*MLH1*・*MSH2/6* などによる Lynch 症候群など、家族性腫瘍を引き起こす遺伝子は多く知られている。

家族歴などから、検査の実施前にあらかじめ家族性腫瘍が疑われている場合には患者自身に前もって心構えができていることもあるが、家族性腫瘍の変異を持っていたとしても、自分自身が遺伝的ながんである

ことに気がつかない場合が多い。遺伝的要因を持っていても浸透率は 100 %ではないため、必ずしもがんを発症するわけではなく、家族性腫瘍の遺伝子変異を家族と共有していても、遺伝的ながんであることを自覚している場合は少ないのが実情である。したがってクリニカル・シーケンスを行うことで初めて、しかも意図せず家族性腫瘍であることが明らかになってしまう場合がある。このような事前に予期できなかった所見のことを二次的所見 (secondary findings) と呼んでいる⁹⁾。

5. 遺伝カウンセリング

上述のように、網羅的に遺伝子解析を行う場合には、本来目的としたがん細胞特異的な変異以外にも、予期しなかった二次的所見がおおよそ 1/10 程度の頻度で意図せず見つかってくると考えられる。本来がんのクリニカル・シーケンスはその患者(発端者)個人のために行ったものであるのに、生殖細胞系列に家族性腫瘍の原因遺伝子変異が見つかることによって、発端者の問題だけに留まらず、発端者の子や同胞が同じ変異を共有している可能性が出てきてしまう。発端者の子や同胞にとっては、同じ変異を共有していることがわかればがん検診を綿密に行うことによってがんの早期発見・早期治療に繋げることができるというメリットがあるが、そもそも発端者の遺伝情報は本来その人自身の個人情報であるため、

たとえ親族であっても、むやみに公表することはできない。

人には自分自身の遺伝情報について、知る権利もあれば知らないままにしている権利もあり、親族に伝えるか伝えないか、あるいは伝えられた親族が自分自身の検査を行うかどうかは自律的に判断すべきものである。

遺伝性腫瘍の原因遺伝子変異がわかることによって、このような事態がその後生じることが予測されるため、後になって混乱を生じることがないように、クリニカル・シーケンスの実施前に二次的所見について遺伝カウンセリングを通じてあらかじめ情報共有しておく必要があり、このことを踏まえた上で、クリニカル・シーケンスが実施されることが望まれる¹⁰⁾。

6. がんゲノムの課題

このように、がんの治療は、これまでの発症臓器によって治療法が選択される時代から、どのような遺伝子変異によって生じたがんであるかによって治療法が選択される時代になってくると考えられる¹¹⁾。その場合、治療開始前に分子標的薬が存在する遺伝子についてはすべて解析し、有効な分子標的薬が適応になる場合は、まずそれを優先的に使用するような治療戦略となってくると考えられる。ただ、今のところ、がんの治療薬にはがんの種類による適応が定められており、たとえ分子標的薬が存在する遺伝子の変異が見つかったとしても、その分子標的薬がその患者のがんの種類に対して保険適応になっていなければ、保険適応外で自費負担によって使用しなければならなくなる。そのため、実際の医療に応用していくには、様々な制度改革もあわせて必要となってくると考えられる。

がんに対する分子標的薬の開発はまだまだ途上であり、今後ますます増えてくることが予測される。それに応じて、対象となる標的遺伝子もますます明らかになってくると考えられる。そのため、クリニカル・シーケンスで得られた知見は、その解釈が今後変遷していく可能性がある。今の段階では、クリニカル・シーケンスを行っても有効な治療法がない、という結果が出る可能性が高いが、その解釈が数年後には変わっている可能性もある。検査の実施前には、この点についても周知しておく必要がある。

おわりに

がんゲノム医療とは、がん患者の腫瘍部および正

常部のゲノム情報を用いて治療の最適化・予後予測・発症予防を行う医療行為であり、今後のがんの治療方針に大きな影響を与えると考えられる。がん医療は、これまでの手術・化学療法・放射線療法・免疫細胞治療の4本柱で進められてきたが¹²⁾、今後はこれに臨床遺伝専門医やゲノム情報専門家も加わったチーム医療で進められていく必要がある。網羅的ゲノム解析によって得られる利益と、その過程において生じる可能性のある不利益について、正しい理解の上で実施していく必要がある。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 油谷浩幸：次世代シーケンサーによるがんゲノム解析。癌と化療 38：1-6, 2011
- 2) 油谷浩幸：(第2章) ポストゲノムプロジェクトとオーミクス研究の潮流。がんゲノムプロジェクト。実験医 31：2438-2445, 2013
- 3) 永妻晶子, 落合淳志：治療に関連したコンパニオン診断。胃と腸 52：1085-1091, 2017
- 4) 増田万里, 山田哲司：(第6章) 治療薬のコンパニオンバイオマーカー。がんの個別化医療におけるチロシンキナーゼ阻害薬とコンパニオンバイオマーカー。遺伝子医 MOOK 29：257-261, 2015
- 5) Kou T, Kanai M, Matsumoto S et al: The possibility of clinical sequencing in the management of cancer. Jpn J Clin Oncol 46: 399-406, 2016
- 6) Friedman AA, Letai A, Fisher DE et al: Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. Nat Rev Cancer 15: 747-756, 2015
- 7) Dietel M, Jöhrens K, Laffert MV et al: A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. Cancer Gene Ther 22: 417-430, 2015
- 8) 中川英刀, 藤本明洋：(第1章) ゲノム・エピゲノム解読による新たながんの理解。がんゲノム・エピゲノム解読で何がわかったのか？ 肝臓がんゲノムのシーケンス解析による解読。実験医 32：1859-1864, 2014
- 9) 田辺記子：偶発的・二次的所見の展望。がん個別化医療のクリニカルシーケンシングにおける偶発的・二次的所見。医のあゆみ 260：961-966, 2017
- 10) 赤木 究：がんゲノム研究の進歩と臨床応用に向けた基盤整備。がんゲノム医療に伴う遺伝医療・遺伝カウンセリングのあらたな課題。医のあゆみ 258：393-399, 2016
- 11) 間野博行：がんの基礎研究がもたらしたもの。がんのゲノム研究からわかったこと。日内会誌 104：426-429, 2015
- 12) Couzin-Frankel J: Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science 342: 1432-1433, 2013

悪性腫瘍の最先端—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
山本俊至	遺伝子医療センター	(1) がんゲノム医療	88 (1)
増井憲太	病理学 (第一)	(2) 分子生物学的手法と病理診断	88 (2)
澤田達男	病理学 (第一)	(3) Liquid Bx	88 (3)
橋本弥一郎	放射線腫瘍科	(4) 放射線	88 (4)
高木敏男	泌尿器科	(5) ロボット手術	88 (5)
塚原富士子	薬理学	(6) 分子標的薬	88 (6)